

Инженерная школа новых производственных технологий  
 Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология, профиль Биотехнология  
 Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

### БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
<b>Исследование процессов <i>Z,E</i>-изомеризации оксимов</b>

УДК 543-412.2:66.095

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д61	Корнилов Илья Владимирович		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
профессор НОЦ Н.М. Кижнера	Хлебников А.И.	д.х.н., профессор		

### КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент ОСГН ШБИП	Кащук И.В.	к.т.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
ассистент ООД ШБИП	Черемискина М.С.	к.т.н., доцент		

### ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель ООП 19.03.01 Биотехнология	Лесина Ю.А.	к.х.н.		

*Планируемые результаты обучения  
по ООП 19.03.01 «Биотехнология» (бакалавр)  
профиль «Биотехнология»*

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<b><i>Общекультурные компетенции</i></b>	
P1	Способность самостоятельно совершенствовать и развивать свой интеллектуальный, общекультурный и профессиональный уровень, добиваться нравственного и физического совершенствования своей личности
P2	Готовность к кооперации с коллегами для выполнения научно-исследовательских и научно-производственных работ, в том числе интернациональных; способность проявлять инициативу, личную ответственность; быть коммуникабельным.
P3	Демонстрировать понимание вопросов устойчивого развития современной цивилизации, безопасности и здравоохранения, юридических аспектов, ответственности за инженерную деятельность, влияние инженерных решений на социальный контекст и социальную среду
<b><i>Профессиональные компетенции</i></b>	
P4	Способность к овладению базовыми знаниями в области базовых естественных и технических наук, применение их в различных видах профессиональной деятельности
P5	Понимать сущность и значение информации в развитии современного информационного общества, быть готовым к использованию в профессиональной деятельности информационных и коммуникативных технологий
P6	Быть способным к планированию, проведению теоретических и экспериментальных исследований, обработке полученных результатов и представлению их в форме, адекватной задаче
P7	Быть способным к организационно-управленческой и инновационной деятельности в биофармацевтической области, демонстрировать знания для решения проблем устойчивого развития

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
 федеральное государственное автономное  
 образовательное учреждение высшего образования  
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа новых производственных технологий  
 Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология, профиль Биотехнология  
 Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:  
 Руководитель ООП 19.03.01 Биотехнология  
 \_\_\_\_\_ Лесина Ю.А.  
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

### ЗАДАНИЕ на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

бакалаврской работы
---------------------

Студенту:

Группа	ФИО
4Д61	Корнилову Илье Владимировичу

Тема работы:

Исследование процессов Z,E-изомеризации оксимов	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	02.03.2020 г. № 62-57/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:	08.06.2020 г.
--	---------------

### ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p><b>Исходные данные к работе</b></p> <p><i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p><i>Объектом исследования являются Z,E-изомеры производных оксима 11Н-индено[1,2-b]хиноксалин-11-она.</i></p>
---	---

<p><b>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</b></p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обзор литературы</li> <li>• Объект и методы исследования</li> <li>• Результаты проведенного исследования</li> <li>• Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</li> <li>• Социальная ответственность</li> <li>• Заключение</li> </ul>
<p><b>Перечень графического материала</b></p> <p><i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	
<p><b>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</b></p> <p><i>(с указанием разделов)</i></p>	
<p><b>Раздел</b></p>	<p><b>Консультант</b></p>
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>Кащук И.В., доцент ОСГН ШБИП, к.т.н.</p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>Черемискина М.С., ассистент ООД ШБИП.</p>

<p><b>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</b></p>	
--	--

**Задание выдал руководитель:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
профессор НОЦ Н.М. Кижнера	Хлебников А.И.	д.х.н., профессор		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Дб1	Корнилов Илья Владимирович		

## ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

Группа	ФИО
4Д61	Корнилову Илье Владимировичу

Школа	ИШНПТ	Отделение школы	НОЦ Н.М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	19.03.01 Биотехнология

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Стоимость материальных ресурсов и специального оборудования определены в соответствии с рыночными ценами г. Томска. Тарифные ставки исполнителей определены штатным расписанием НИ ТПУ.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Норма амортизационных отчислений на специальное оборудование.
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Отчисления во внебюджетные фонды 30 %. (НК РФ)

### Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Анализ конкурентных технических решений (НИ)	Анализ и оценка конкурентоспособности НИ. SWOT-анализ
2. Формирование плана и графика разработки и внедрения (НИ)	Определение структуры выполнения НИ. Определение трудоемкости работ. Разработка графика проведения исследования.
3. Составление бюджета инженерного проекта (НИ)	Расчет бюджетной стоимости НИ по разработке стенда
4. Оценка ресурсной, финансовой, бюджетной эффективности (НИ)	Определение: интегрального финансового показателя; интегрального показателя ресурсоэффективности; интегрального показателя эффективности.

### Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)

1. Оценка конкурентоспособности НИ
2. Матрица SWOT
3. Диаграмма Ганта
4. Бюджет НИ
5. Основные показатели эффективности НИ

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Кашук Ирина Вадимовна	к.т.н, доцент		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д61	Корнилов Илья Владимирович		

## ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
4Д61	Корнилов Илья Владимирович

Школа	Инженерная школа новых производственных технологий	Отделение (НОЦ)	НОЦ Н.М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	19.03.01 Биотехнология

Тема ВКР:

<b>Исследование процессов Z,E-изомеризации оксимов</b>	
<b>Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:</b>	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	<p>Объект исследования: Z,E-изомеры оксимов</p> <p>Работа осуществляется за персональным компьютером.</p> <p>Область применения: лаборатория химического синтеза.</p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<b>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства;</li> <li>– организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 16.12.2019);</li> <li>– ГОСТ 12.2.032-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования;</li> <li>– СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03. Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы.</li> </ul>
<b>2. Производственная безопасность:</b> 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия	<p>Вредные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- отклонение показателей микроклимата в помещении;</li> <li>- повышенный уровень шума на рабочем месте;</li> <li>- недостаточная освещенность рабочей зоны;</li> </ul> <p>Опасные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- электрический ток;</li> <li>- повышенная температура поверхностей оборудования, материалов.</li> </ul>
<b>3. Экологическая безопасность:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- анализ воздействия на гидросферу и литосферу отходов при утилизации ПЭВМ.</li> </ul>
<b>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</b>	<p>Возможные ЧС:</p> <p>пожар, обрушение зданий, аварии на коммунальных системах жизнеобеспечения, террористический акт, стихийные бедствия и т.д.</p> <p>Наиболее типичная ЧС: пожар.</p>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
--	--

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Черемискина М.С.	-		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д61	Корнилов Илья Владимирович		

## Реферат

Выпускная квалификационная работа 62 с., 5 рис., 19 табл., 35 источников, 0 прил.

Ключевые слова: квантово-химические расчеты, ингибитор JNK, оксим 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, E/Z-изомеризация, водородная связь, термодинамическая стабильность

Объектом исследования являются стереоизомеры O-замещенных производных оксима 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она

Цель работы – изучение процессов Z,E-изомеризации O-замещенных производных оксима 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, определение термодинамических характеристик процесса изомеризации и установление связи между строением стереоизомеров и их относительной термодинамической стабильностью в хлороформе.

В процессе исследования проводились: литературный обзор исследуемых соединений, возможных причин стабильности конкретного изомера и методов квантово-химических расчетов методом теории функционала плотности

В результате исследования получены термодинамические характеристики изомеров хиноксалина, оптимизирована геометрия соединения методом DFT, выяснено что для соединений характерны более высокие абсолютные с увеличением углеводородной цепи O-заместителями. E-изомеры исследованных соединений обладают повышенной термодинамической стабильностью по сравнению с соответствующими Z-изомерами, что определяется главным образом электростатическим отталкиванием атомов азота и кислорода, а также стерическими взаимодействиями.

Область применения: тонкий органический синтез, фармакология, органическая химия

Экономическая эффективность/значимость работы: определена оптимальная геометрия и термодинамические характеристики изомеров O-замещённых производных оксима 11H-индено[1,2-*b*]-хиноксалин-11-она. Данные работы позволяют оценить стабильность изомеров в растворе, что представляет практическую ценность при планировании синтеза биологически активных оксимов.



## Оглавление

Введение .....	11
1. Литературный обзор .....	13
1.1 Ферменты семейства JNK (С-Jun N-терминальной киназы) .....	13
1.2 Ингибиторы JNK .....	14
1.3 Изомеризация оксимов .....	15
1.4 Теория функционала плотности .....	18
1.5 Оптимизация геометрии молекулы .....	20
2. Объекты и методы исследования .....	23
3. Результаты проведенного исследования .....	24
3.1 Общая характеристика геометрического строения производных IQ-1 по результатам квантово-химических расчетов методом DFT .....	24
3.2 Термодинамические параметры <i>Z</i> - и <i>E</i> -изомеров <i>O</i> -замещенных производных IQ-1 .....	26
4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение ....	30
4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения .....	31
4.1.1 Анализ конкурентных технических решений .....	31
4.2 Планирование научно-исследовательских работ .....	33
4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования .....	33
4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика проведения .....	34
4.3 Бюджет научно-технического исследования .....	38
4.3.1 Расчет материальных затрат научно-технического исследования .....	38
4.3.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ .....	38
4.3.3 Основная заработная плата исполнителей темы .....	39
4.3.4 Дополнительная заработная плата .....	41
4.3.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления) .....	41
4.3.6 Накладные расходы .....	42
4.3.7 Формирование бюджета затрат НИР .....	42

4.4. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования ...	43
5. Социальная ответственность .....	47
5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности .....	47
5.1.1 Специальные (характерные для рабочей зоны исследователя) правовые нормы трудового законодательства .....	47
5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны исследователя .....	48
5.2 Производственная безопасность .....	49
5.2.1 Недостаточная освещенность рабочей зоны .....	50
5.2.2 Повышенный уровень шума на рабочем месте .....	51
5.2.3 Отклонение показателей микроклимата .....	52
5.2.4 Повышенная температура поверхностей оборудования, материалов ..	53
5.2.5 Электрический ток .....	53
5.3 Экологическая безопасность .....	54
5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях .....	55
Выводы.....	57
Список использованной литературы.....	59

## Введение

Ферменты семейства *c-Jun-N*-терминальных киназ (JNK) в последнее время являются привлекательными биомишенями, поскольку JNK играют ключевую роль в процессах некроза и апоптоза тканей, развитии воспаления, расстройств центральной нервной системы, патогенезе диабета, ишемии сердца и других заболеваний [1]. В связи с этим ингибиторы JNK имеют высокий терапевтический потенциал, а их разработка является актуальной задачей органического синтеза. Наиболее важные и эффективные ингибиторы JNK содержат оксимную функциональную группу и могут существовать в виде *E*- и *Z*-изомеров. Исследование изомерного состава оксимов и относительной стабильности их изомеров в растворе является важной задачей для планирования их синтеза и оценки биологической активности.

Одними из наиболее перспективных низкомолекулярных ингибиторов JNK являются соединения, содержащие инденохиноксалиновый скаффолд. В связи с этим возникла необходимость изучения процессов *Z,E*-изомеризации *O*-замещенных производных оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она.

Целью данной работы является изучение процессов *Z,E*-изомеризации *O*-замещенных производных оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]-хиноксалин-11-она, определение термодинамических характеристик процесса изомеризации и установление связи между строением стереоизомеров и их относительной термодинамической стабильностью в хлороформе.

Объект исследования – стереоизомеры *O*-замещенных производных оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые методом функционала плотности оценены термодинамические характеристики процесса *Z,E*-изомеризации оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и его *O*-замещенных производных. Установлены параметры молекулярной структуры, оказывающие влияние на стабильность изомеров.

Практическая значимость результатов работы определяется совокупностью данных о термодинамических характеристиках стереоизомеров, а также об их относительной термодинамической устойчивости, что создает основу для целенаправленного получения исследуемых соединений с необходимой конфигурацией оксимного фрагмента молекулы.

Автор искренне благодарен своему научному руководителю – д.х.н., профессору Андрею Ивановичу Хлебникову за ценные советы и рекомендации, помощь и поддержку на всех этапах выполнения работы.

## **1. Литературный обзор**

### **1.1 Ферменты семейства JNK (C-Jun N-терминальной киназы)**

JNK были выделены и охарактеризованы как стресс-активируемые протеинкиназы, активация которых наблюдается преимущественно в результате действия ингибиторов синтеза белка [1]. Семейство ферментов C-Jun N-терминальной киназы (JNK) включает 10 изоформ, кодируемых тремя генами: JNK1, JNK2 и JNK3. JNK1 и JNK2 представлены во всех клетках организма, в то время как JNK3 экспрессируется преимущественно в сердце, головном мозге и яичках [2].

Исследования показали, что JNK играют ключевую роль во многих физиологических и патологических процессах. Например, ферменты семейства JNK участвуют в процессе апоптоза некоторых клеток. Было показано, что наличие JNK необходимо для индуцированного ультрафиолетовым излучением апоптоза фибробластов [3]. В то время как дефицит ферментов семейства JNK вызвал ингибирование этого процесса и нарушение сигнальных путей, ведущих к апоптозу. Также JNK играют важную роль в регуляции экспрессии генов, вызванной нарушением процесса активации иммунной системы. Перепроизводство иммунных клеток, воспалительных цитокинов и разрушающих ткани ферментов приводит к возникновению аутоиммунных и воспалительных заболеваний [4]. Кроме того, было показано, что ингибирование ферментов семейства JNK усиливает вызванное химиотерапией снижение роста опухолевых клеток [4]. Наблюдаемый эффект позволил предположить, что JNK могут служить молекулярной мишенью для лечения рака. В тоже время, ингибирование ферментов семейства JNK оказалось перспективным для лечения ревматоидного артрита, поскольку JNK участвуют в регуляции сигнальных путей, ведущих к воспалению и разрушению суставов [5].

Таким образом, JNK представляют собой привлекательные биомишени для профилактики и лечения многих заболеваний. Ферменты семейства JNK вовлечены в развитие расстройств центральной нервной системы, болезней

Альцгеймера и Паркинсона, воспалительных заболеваний, патогенез диабета и ишемии сердца, развитие опухолевого роста и других расстройств [6]. Ингибирование JNK является перспективной стратегией лечения этих заболеваний.

## 1.2 Ингибиторы JNK

В настоящее время в литературе мало сведений о селективности изоформ ингибиторов JNK, хотя исследование изоформ-селективных соединений является предпосылкой для всестороннего понимания биологии каждой изоформы JNK. [6]

В исследованиях Schepetkin et al. были синтезированы и оценены новые аналоги оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, такие как аза-аналоги, *O*-замещенные производные и аналоги с различными заместителями в инденохиноксалиновом тетрациклическом фрагменте [7]. Кроме того, в этой работе было выполнено молекулярное моделирование для этих соединений и оценен их противовоспалительный потенциал *in vitro* на основе клеток.

Также недавно было обнаружено, что трипантрин-6-оксим, производное природного алкалоида трипантрин, обладает относительно высокой аффинностью связывания с JNK1-3 и тропомиозин-родственными киназами (TRK) A и B [7].

Для натриевой соли оксима IQ-1S и самого оксима IQ-1 были проведены исследования *in vitro* и обнаружена противовоспалительная активность, и активность при ишемическом и реперфузном повреждении головного мозга. Также натриевая соль оксима IQ-1S проявляет донорную активность NO, которая вместе с ингибирующей активностью JNK может способствовать защитным эффектам [1,8] .

В работе Zyuz'kov et al. было выявлено нейропротективное действие ингибитора JNK – SP600125 (антрапиразолона) при моделировании постгипоксической энцефалопатии и изучено его действие на

функционирование нейтральных СК головного мозга в условиях *in vitro* и *in vivo* [9].

Наиболее важные и эффективные ингибиторы JNK содержат оксимную группировку и могут существовать в виде *Z*- и *E*-изомеров. В связи с этим становится актуальным исследование изомерного состава оксимов и относительной стабильности их изомеров.

### 1.3 Изомеризация оксимов

Согласно имеющимся экспериментальным данным [10], реакции гидролиза и взаимопревращения *E*- и *Z*- изомеров имеют общий промежуточный продукт  $T_0$ , образующийся в результате воздействия воды на протонированные оксимы (Рисунок 1).

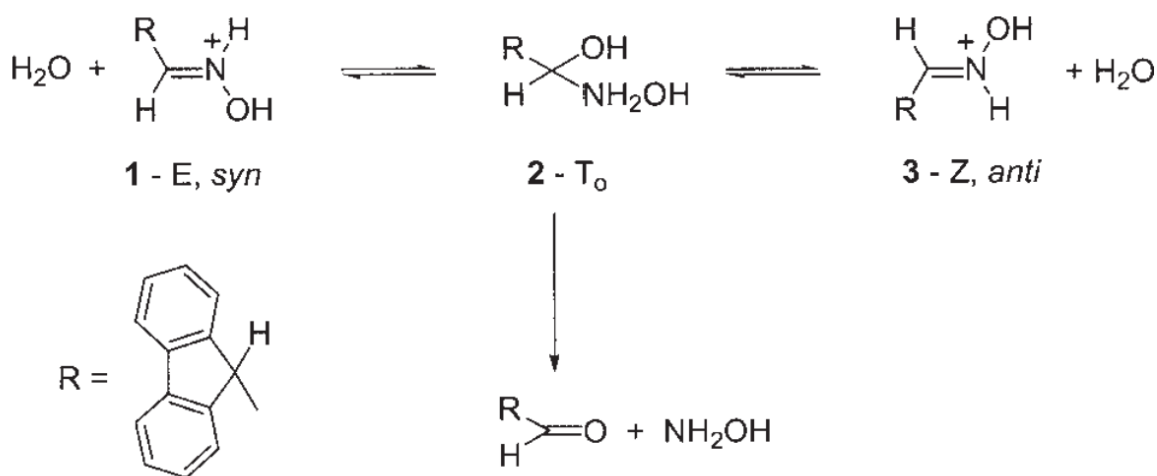


Рисунок 1.1 – Механизм реакций гидролиза и взаимопревращения *E*- и *Z*-изомеров оксима

В работе R.M. O’Ferrall et al. [11] представлено исследование процессов изомеризации и гидролиза *E*- и *Z*-изомеров в водных растворах хлорной кислоты на примере оксима *p*-метоксибензальдегида. Кинетические исследования подтверждают, что изомеризация и гидролиз протекают через общий тетраэдрический интермедиат  $T_0$  (Рисунок 1.1). Было показано, что в

зависимости от pH раствора возможна конкуренция реакции изомеризации *E*- и *Z*-изомеров оксима п-метоксибензальдегида с их реакциями гидролиза. При низких концентрациях кислоты преимущественно протекает реакция гидролиза, при этом взаимодействие воды и протонированной формы оксима является лимитирующей стадией процесса. С увеличением кислотности среды скорость процесса отщепления гидроксилamina от промежуточного продукта  $T_0$  становится выше скорости образования  $T_0$  (Рисунок 1.1), при этом реакция изомеризации протекает быстрее.

Теоретические исследования предполагают иной механизм *E/Z*-изомеризации оксимов, катализируемой кислотой. Исследования проводились на примере ацетальдоксима с использованием метода DFT (B3LYP/6-31G(d,p)) [12]. Были найдены структуры стационарных точек для механизма, предложенного ранее и протекающего через образование тетраэдрического интермедиата  $T_0$  (Рисунок 1.1). Этот процесс включает три этапа: (1) присоединение воды по связи CN в протонированном оксиме; (2) вращение связи CN в  $T_0$ ; и (3) отщепление воды, при этом процессы присоединения и отщепления воды протекают значительно медленнее, чем вращение связи CN. Энергия лимитирующей стадии – превращения относительно стабильного интермедиата  $T_0$  в следующее переходное состояние – составила 32,5 ккал/моль. Значительная энергия активации в этом случае и исследование поверхности потенциальной энергии для взаимодействия между протонированным оксимом и водой позволили предположить другой механизм изомеризации. Было показано, что взаимодействие протонированного оксима и воды приводит к образованию интермедиата с пирамидальной структурой. Лимитирующей стадией этого процесса является вращение связи CN с энергией 17,1 ккал/моль. Таким образом, было показано, что катализируемая кислотой *E/Z*-изомеризация преимущественно протекает путем вращения связи CN с сильным взаимодействием воды и углерода в оксимной связи CN. В отличие от предложенных ранее механизмов, данный процесс не включает разрыва связи OH, а интермедиат имеет пирамидальную структуру.



Необходимость присутствия кислоты для протекания реакции изомеризации оксимов было показано на примере продуктов синтеза оксимов из *N*-замещенных 3-формилиндолов. При подержании кислотных условий для продуктов реакции оксимирования, содержащих электронодонорные заместители ( $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ), наблюдалось *in situ* дальнейшее превращение *E*-изомера в *Z*-изомер, при этом для электроноакцепторных заместителей скорость процесса была значительно ниже [13]. В тоже время в нейтральных условиях изомеризация не протекала.

Возможность использования ЯМР спектроскопии для определения изомерного состава оксимов была показана в работе G.G. Kleinspehn et al. [14]. Известно, что в растворителях, наиболее часто используемых при снятии спектров ЯМР ( $\text{CDCl}_3$  или  $\text{CCl}_4$ ), химический сдвиг протона ОН гидроксилсодержащего соединения обычно проявляет очень значительную концентрационную зависимость и, следовательно, неоднозначно коррелирует с молекулярной структурой; кроме того, сигнал ОН может быть довольно широким. Эти явления вызваны самоассоциацией через водородную связь и легким протонным обменом между агрегированными молекулами, катализируемым следами кислоты, почти всегда присутствующими в этих растворителях. По-видимому, оксимы не являются исключением из этого, что обычно препятствует обнаружению отдельных сигналов протонов ОН, обусловленных *Z*- и *E*-изомерами оксимов в их смесях.

G.G. Kleinspehn et al. было обнаружено, что в слабо концентрированном растворе ДМСО большинство простых оксимов, а также многие оксимы с дополнительной функциональной группой демонстрируют сигнал протона ОН, значение химического сдвига которого по существу не зависит от концентрации и, таким образом, является характерным для конкретного оксима. Это явление, по-видимому, связано с явной тенденцией растворителя действовать в качестве сильного акцептора водородных связей, что позволяет ему сильно сольватировать мономер оксима. Так, было показано, что, сигналы химических сдвигов протона ОН группы для шестидесяти оксимов находятся в диапазоне от

8,6 до 3,3 м.д. от сигнала стандарта (тетраметилсилана). Эти данные подтверждают, что химический сдвиг протона ОН часто представляет собой надежную основу для отнесения *Z*- или *E*-конфигурации для альдоксимов и метилкетоксимов.

Другие исследователи сосредоточили свое внимание главным образом на химическом сдвиге протонов СН при разработке критериев для конфигурационного отнесения, хотя отдельные сигналы протонов ОН ранее наблюдались для *Z*- и *E*-изомеров изофороноксима в дейтерированном растворе диметилсульфоксида. За редким исключением было обнаружено, что сигнал протона ОН довольно четко определен. Ни в одном случае не было обнаружено расщепления сигнала вследствие спин-спиновой связи. Наличие более чем одного протонного пика ОН оксимной группы неизменно означает либо наличие смеси *Z*- и *E*-изомеров, либо наличие в молекуле двух или более неэквивалентных групп оксимов [14].

Таким образом, метод ЯМР спектроскопии может служить основой для экспериментального исследования изомерного состава различных оксимов. К важнейшим теоретическим методам исследования изомеризации оксимов можно отнести квантово-химические расчеты, которые в настоящее время выполняются главным образом с применением метода функционала плотности (Density Functional Theory, DFT).

#### **1.4 Теория функционала плотности**

В настоящее время теория функционала плотности — один из наиболее популярных методов для численного моделирования химических соединений. С помощью него можно оценить устойчивость органических молекул, описать их строение и исследовать электронную структуру.

Метод основан на замене многоэлектронной волновой функции, используемой в квантовой химии, на электронную плотность, которая становится функцией только трех координат. Предполагается, что для любой реальной системы с потенциалом и плотностью существует такая воображаемая

«невзаимодействующая» система (т.е. система, в которой отсутствует межэлектронное взаимодействие) с некоторым одноэлектронным потенциалом, электронная плотность которой совпадает с точной электронной плотностью реальной системы. В результате этой замены удастся значительно уменьшить число переменных в задаче и ускорить вычисления. Точное аналитическое решения для функционала плотности существует только для случая газа свободных электронов, однако с использованием некоторых приближений можно, например, вычислить геометрию и энергию довольно сложных молекул [15].

Вычисления ТФП (теории функционала плотности) выполняются несколько быстрее и с большей точностью чем методы *ab initio*. Учитывает электронную корреляцию, в отличие от метода Хартри-Фока, который пренебрегает ею. Электронная корреляция определяется как разность между энергией Хартри-Фока и точным решением уравнения Шредингера. Методы ТФП объясняют некоторые из этих различий без увеличения вычислительного времени.

Gaussian является наиболее универсальным программным обеспечением для осуществления теоретических методов изучения молекулярной и квантовой химии. Данный пакет программ предназначен для исследования электронных структур молекулярных систем, предсказания возможных путей химических реакций, изучения свойств молекул и их энергетических параметров. Пакеты Gaussian обладают богатым набором методов определения энергий и термодинамических величин высокой точности. С помощью различных базисов можно предсказать основные величины изменения энтальпии и свободной энергии Гиббса, энергии образования, сродства к электрону для большинства химических структур. С использованием программы GAUSSIAN становится возможным расчет структур и свойств молекулярных систем в газовом и конденсированном состоянии. Автором квантово-химического программного пакета является Дж. Попл.

Гибридный функционал высокого уровня M06-2X, используемый в наших расчетах, является эффективным методом для использования в исследовании процессов термохимии, кинетики и таутомерии. Функционал (M06) разработан в Университете Миннесоты, использует усовершенствованное и обобщенное градиентное приближение. Это семейство включает функционалы M06-L, M06, M06-2X и M06-HF, с разными долями обменной части функционала в каждом, что свидетельствует о различных преимуществах в применении. Исследование невалентных взаимодействий и химической термодинамики с помощью функционала M06-2X оправдывает себя больше всего, так как хартри-фоковская обменная компонента функционала ( $E_X^{HF}$ ) составляет 54% [16].

Аналогично тому, как молекулярные орбитали (МО) представляются в виде линейной комбинации атомных орбиталей (АО), АО также целесообразно представлять линейным набором базисных функций. Одним из распространенных способов описания атомных орбиталей заключается в использовании функций гауссова типа [17]. В данной работе использовался набор базисных функций 6-31+G(d,p). Выбор данного базиса говорит о том, что используется 3 гауссовых функции для описания сжатых и одна гауссова функция для диффузной компоненты валентной орбитали. Поляризация атомных орбиталей описывается функцией d-типа для тяжёлых атомов и p-типа для водорода. Кроме того, в поляризационный базисный набор включены диффузные функции s- и p-типа [17]. В результате добавления поляризационных и диффузных функций получается такое представление атомных орбиталей, которое с высокой точностью позволяет рассчитать энергетические и геометрические параметры исследуемых систем.

### 1.5 Оптимизация геометрии молекулы

При изучении реакционной способности и структуры большую роль играют стационарные точки на поверхности потенциальной энергии, в которых первые производные по энергиям обращаются в ноль. Полная оптимизация

геометрии молекул находится при поиске минимума полной энергии по всем геометрическим параметрам.

Выбирая параметр *Opt*, можно задавать оптимизацию геометрии. Геометрия будет корректироваться пока не будет обнаружен локальный минимум. Таким образом, будут получены геометрические параметры равновесного состояния молекулярной системы [18].

Вычисляются также и вторые производные энергии по координатам молекулярной структуры, обновляя матрицу силовых констант (матрицу Гессе). Эти силовые константы дают дополнительную информацию для определения направления поиска следующей точки. Диагонализацией матрицы вторых производных определяются частоты нормальных колебаний, знаки этих частот определяют тип стационарной точки. Минимум – особая точка, когда частоты всех нормальных колебаний положительны. Седловая точка, соответствующая переходному состоянию молекулярной системы, характеризуется одним отрицательным значением среди всех собственных значений матрицы Гессе, т.е. имеется в точности одна мнимая частота.

В процессе оптимизации геометрии программа выполняет аналитическое вычисление сил на атомах (первые производные энергии по координатам, или градиент). Шаг изменения соответствующей координаты определяется величиной градиента, а направление – знаком частной производной энергии по данной координате. На основе вектора градиента, который характеризует направление спуска, программа определяет новую геометрию молекулы, которая соответствует более низкому значению полной энергии. Цикл вычислений повторяется до тех пор, пока силы на атомах и изменения геометрических параметров и полной энергии не станут близки к нулю.

Параметром *Freq* задается вычисление силовых констант и частот колебаний. При расчётах методами DFT силовые константы определяются аналитически. Колебательные частоты рассчитываются на основе определения вторых производных энергий по декартовым координатам атомных ядер и дальнейшем преобразовании в координатах центра масс (mass-weighted

coordinates). Это преобразование возможно только для стационарных точек, в которых первые производные энергий равны нулю. Наличие одной мнимой колебательной частоты у стационарной точки говорит о том, что стационарная точка является седловой точкой первого порядка, т.е переходным состоянием [18].

## 2. Объекты и методы исследования

Квантово-химические расчеты проводились в программном обеспечении Gaussian 09 (Revision D.01-SMP) [9]. Геометрия структур была полностью оптимизирована в хлороформе с помощью теории функционала плотности Кона-Шэма (DFT) с использованием гибридного функционала M06-2X[18,19]. Влияние растворителя учитывалось в рамках сольватационной модели РСМ. Использование базисного набора функций 6-311+G(d,p) при расчёте методом M06-2X позволяет выполнить вычисления с высокой точностью. Значения всех частот нормальных колебаний для Z- и E-изомеров были положительными, что однозначно свидетельствует о достижении энергетических минимумов на поверхности потенциальной энергии, а не переходных состояний. Термодинамические характеристики (энергии Гиббса и энтальпия) рассчитаны при атмосферном давлении и при температуре 298,15 К.

#### **4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение**

##### **Введение**

Темой ВКР является исследование процессов Z,E-изомеризации оксимов. Данная научно-исследовательская работа (НИР) направлена на изучение возможных путей изомеризации, активности изомеров их стабильности. Полученные расчеты позволяют объяснить накопленные данные и возможные процессы изомеризации и стабилизации.

Целью раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» является определение перспективности и коммерческой ценности НИР, а также планирование бюджета и основных этапов выполнения исследования.

Для достижения обозначенной цели необходимо решение следующих задач:

- оценить коммерческий потенциал и перспективность проведения научного исследования;
- осуществить планирование этапов выполнения НИР;
- рассчитать бюджет выполнения НИР;
- произвести оценку ресурсной, финансовой и экономической эффективности исследования.



## **4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения**

### **4.1.1 Анализ конкурентных технических решений**

Потенциальными потребителями результатов исследования являются лаборатории органического синтеза, компании, занимающиеся противоопухолевыми препаратами, а также научные группы и исследовательские институты, для которых полученные результаты могут стать началом новых исследований в области разработки новых препаратов.

#### **Анализ конкурентных технических решений**

В настоящее время квантовая химия широко используется при изучении структуры и свойств химических соединений, особенно в случаях, когда применение традиционных физических методов исследования невозможно или слишком дорого. Численные методы квантово-химических расчетов реализованы в довольно большом наборе различных программных пакетов, которые различаются между собой по целому ряду параметров. Выбор конкретного программного пакета для практического использования зачастую представляет серьезную проблему.

Оценим конкурентоспособность расчетов с помощью ПО «Gaussian» по сравнению с другими пакетами программ, составив оценочную карту сравнения (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б <sub>ф</sub>	Б <sub>к1</sub>	Б <sub>к2</sub>	К <sub>ф</sub>	К <sub>к1</sub>	К <sub>к2</sub>
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							

1. Доступность программного обеспечения	0,12	4	4	3	0,48	0,48	0,36
2. Ресурсоемкость	0,09	4	5	4	0,36	0,45	0,36
3. Продолжительность расчетов	0,16	4	5	5	0,64	0,8	0,8
4. Точность результата	0,16	4	1	4	0,64	0,16	0,64
5. Расширенные возможности	0,14	3	4	4	0,42	0,56	0,56
6. Совместимость	0,09	5	3	5	0,45	0,27	0,45
<b>Экономические критерии оценки эффективности</b>							
1. Конкурентоспособность продукта	0,08	5	3	5	0,4	0,24	0,4
2. Стоимость процесса	0,16	4	4	2	0,64	0,64	0,32
<b>Итого</b>	<b>1</b>	<b>33</b>	<b>29</b>	<b>32</b>	<b>4,03</b>	<b>3,6</b>	<b>3,89</b>

$K_1$  – использование ПО «ORCA» для расчетов

$K_2$  – использование ПО «Gamess» для расчетов

Таким образом, использование ПО «Gaussian» является конкурентноспособным методом квантово-химических расчетов и не уступает конкурентам по таким параметрам, как доступность ПО и ресурсоемкость, продолжительность расчетов, точность результата и стоимость процесса.

### SWOT-анализ

Данный раздел представляет собой комплексный анализ НИР. SWOT - анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – SWOT-анализ

	<b>Сильные стороны НИР:</b> С1. Экономичность и энергоэффективность технологии; С2. Экологичность технологии; С3. Квалифицированный персонал; С4. Бюджетное финансирование	<b>Слабые стороны НИР:</b> Сл1. Зависимость результатов от выбранного метода расчетов; Сл2. Неточность в методиках; Сл3. Низкая мощность ПЭВМ; Сл4. Длительность квантово-химических расчетов;
<b>Возможности:</b> В1. Возможность фармацевтического изучения	1. Изучение изомеров инденохиноксалина и использование полученного продукта	3. Инфраструктура ТПУ и НОЦ Н.М. Кижнера позволит работать на

полученных производных 11H-индено[1,2b]-хиноксалина; B2. Использование оборудования кафедры НОЦ Н.М. Кижнера; B3. Появление дополнительного спроса на новый продукт; B4. Повышение стоимости конкурентных разработок;	при изготовлении лекарственных препаратов, вклад в химию конденсированных гетероциклических систем; 2. Привлечение новых инвесторов в свой проект;	специальном оборудовании; 4. Повышение стоимости конкурентных разработок позволит сгладить недостатки технической части НИР;
<b>Угрозы:</b> У1. . Отсутствие спроса на новые технологии производства; У2. Развитая конкуренция технологий; У3. Отсутствие лицензии на программное обеспечение для проведения расчетов; У4. Невозможность работать в лаборатории из-за пандемии	1. Создание спроса нановые технологии; 2. Доработка методики по ее конкурентным преимуществам; 3. Покупка лицензии на программное обеспечение;	1. Потеря конкурентных преимуществ; 2. Невозможность проведения расчетов; 3. Больше времени на проведение расчетов;

В ходе SWOT-анализа были рассмотрены сильные и слабые стороны НИР. Главными сильными сторонами является экономичность и энергоэффективность технологии, а также наличие квалифицированного персонала для продолжения исследования. Основной слабой стороной исследования является зависимость от мощности ПК и отсутствие лицензий на программное обеспечение, но после проведения дополнительных исследований возможно расширение лекарственных препаратов, которые будут активно использоваться потребителями.

## 4.2 Планирование научно-исследовательских работ

### 4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Планирование комплекса предполагаемых работ осуществляется в следующем порядке:

- определение структуры работ в рамках научного исследования;
- определение участников каждой работы;
- установление продолжительности работ;
- построение графика проведения научных исследований.

## 2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Перечень этапов и работ в рамках проведения НИР с распределением исполнителей по видам работ представлена в Таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель
Выбор направления исследований	2	Подбор и изучение литературы по теме	Инженер
	3	Выбор направления исследований	Руководитель, инженер
	4	Календарное планирование работ по теме	Руководитель, инженер
Теоретические и экспериментальные исследования	5	Изучение программного обеспечения	Инженер
	6	Проведение квантово-химических расчетов	Инженер
	7	Сопоставление результатов с теоретическими исследованиями	Инженер
Обобщение и оценка результатов	8	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, инженер
Оформление отчета по НИР	9	Составление пояснительной записки	Руководитель, инженер

### 4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика проведения

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости  $t_{ожі}$  используется формула:

$$t_{ожі} = \frac{3t_{\min i} + 2t_{\max i}}{5}, \quad (1)$$

где  $t_{ожі}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения  $i$ -ой работы чел.-дн.;

$t_{\min i}$  – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной  $i$ -ой работы, чел.-дн.;

$t_{\max i}$  – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной  $i$ -ой работы, чел.-дн.

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях  $T_p$ , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями:

$$T_{pi} = \frac{t_{ожi}}{Ч_i}, \quad (2)$$

где  $T_{pi}$  – продолжительность одной работы, раб. дн.;

$t_{ожi}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.-дн.

$Ч_i$  – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

## 2.3 Разработка графика проведения НИР

Для перевода длительности каждого этапа из рабочих в календарные дни, необходимо воспользоваться формулой:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (3)$$

где  $T_{ki}$  – продолжительность выполнения  $i$ -й работы в календарных днях;

$T_{pi}$  – продолжительность выполнения  $i$ -й работы в рабочих днях;

$k_{\text{кал}}$  – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{366}{366 - 52 - 14} = 1,22, \quad (4)$$

где  $T_{\text{кал}}$  – количество календарных дней в году;














$T_{\text{вых}}$  – количество выходных дней в году;

$T_{\text{пр}}$  – количество праздничных дней в году.

Результаты расчетов занесены в Таблице 4.4, календарный план-график проведения НИР представлен на Рисунке 4.1.

Таблица 4.4 – Временные показатели проведения НИР

Название работы	Трудоёмкость работ						Длитель- ность работ в рабочих днях $T_{pi}$		Длитель- ность работ в календар- ных днях $T_{ki}$	
	$t_{min}$ , чел- дни		$t_{max}$ , чел- дни		$t_{ожі}$ , чел-дни					
	Руководитель	Инженер	Руководитель	Инженер	Руководитель	Инженер	Руководитель	Инженер	Руководитель	Инженер
Составление и утверждение технического задания	1		3		1,8	0	1,8	0	2	0
Подбор и изучение литературы по теме		14		21	0	16,8	0	16,8	0	20
Выбор направления исследований	1	1	2	2	1,4	1,4	1,4	1,4	2	2
Календарное планирование работ по теме	1	1	2	2	1,4	1,4	1,4	1,4	2	2
Изучение програмного обеспечения		21		42	0	29,4	0	29,4	0	36
Проведение квантово- химических расчетов		30		45	0	36	0	36	0	44
Сопоставление результатов с теоретическими исследованиями		5		7	0	5,8	0	5,8	0	7
Оценка эффективности полученных результатов	3	3	5	5	3,8	3,8	3,8	3,8	5	5
Составление пояснительной записки	5	14	7	21	5,8	16,8	5,8	16,8	7	20

Вид работ	Исполнители	Продолжительность выполнения работ															
		январь		февраль			март			апрель			май			июнь	
		2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2
Составление и утверждение технического задания	Руководитель																
Подбор и изучение литературы по теме	Инженер																
Выбор направления исследований	Руководитель																
	Инженер																
Календарное планирование работ по теме	Руководитель																
	Инженер																
Изучение програмного обеспечения	Инженер																
Проведение квантово-химических расчетов	Инженер																
Сопоставление результатов с теоретическими исследованиями	Инженер																
Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель																
	Инженер																
Составление пояснительной записки	Руководитель																
	Инженер																



 Руководитель
  Инженер

Рисунок 4.1 – Календарный план-график проведения НИР

### 4.3 Бюджет научно-технического исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых затрат (расходов), необходимых для его выполнения:

- материальные затраты;
- затраты на специальное оборудование для научных работ;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- накладные расходы.

В процессе формирования бюджета, планируемые затраты группируются по статьям, представленным в Таблице 4.10.

#### 4.3.1 Расчет материальных затрат научно-технического исследования

Материальные затраты на выполнение НИР представлены в Таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Материальные затраты

Наименование материалов	Цена за ед., руб.	Кол-во, ед.	Сумма, руб.
Комплекс канцелярских принадлежностей	340	4	1 200
Картридж для лазерного принтера	3 490	1	3 490
Итого:			8 290

Цены приняты на основании прайс-листа поставщика материалов:  
<https://papyrus-tomsk.ru>, <https://mvideo.ru>.

#### 4.3.2 Расчет затрат на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

Расчет затрат на специальное оборудование для расчетных работ включают все расходы, связанные с приобретением оборудования, необходимого для проведения работ по теме. Все расчеты представлены в Таблице 4.6.



Амортизационные отчисления на оборудование были рассчитаны по формуле:

$$E_{ам} = \frac{\sum K_{обі} \cdot H_{амі} \cdot T_{обі}}{366 \cdot 100}, \quad (5)$$

где  $K_{обі}$  – стоимость ед. прибора или оборудования, руб.;

$H_{амі}$  – норма амортизации прибора или оборудования, %;

$T_{обі}$  – время использования оборудования, дни.

Таблица 4.6 – Затраты на специальное оборудование

Наименование оборудования	Цена единицы оборудования, $K_{обі}$ , руб	Время использования, $T_{обі}$ , дни	Норма амортизации, $H_{амі}$ , %	Сумма амортизационных отчислений, $E_{ам}$ , руб.
Персональный компьютер	38721	90	14%	1333,02
<b>Итого</b>				1333,02

#### 4.3.3 Основная заработная плата исполнителей темы

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НИР, (включая премии и доплаты) и дополнительную заработную плату. Также включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20 – 30 % от тарифа или оклада:

$$З_{зп} = З_{осн} + З_{доп}, \quad (6)$$

где  $З_{осн}$  – основная заработная плата;

$З_{доп}$  – дополнительная заработная плата (12-20 % от  $З_{осн}$ ).

Основная заработная плата ( $З_{осн}$ ) руководителя (инженера) от предприятия рассчитывается по следующей формуле:

$$З_{осн} = З_{дн} \cdot T_p, \quad (7)$$

где  $З_{осн}$  – основная заработная плата одного работника;

$T_p$  – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.;

$Z_{\text{дн}}$  – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}}, \quad (8)$$

где  $Z_{\text{м}}$  – месячный должностной оклад работника, руб.;

$M$  – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

при отпуске в 48 раб. дней  $M=10,4$  месяца, 6-дневная неделя;

$F_{\text{д}}$  – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	366	366
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	52	52
- праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени		
- отпуск	48	48
- невыходы по болезни		
Действительный годовой фонд рабочего времени	252	252

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_{\text{м}} = Z_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}}, \quad (9)$$

где  $Z_{\text{тс}}$  – заработная плата по тарифной ставке, руб.;

$k_{\text{пр}}$  – премиальный коэффициент, равный 0,3 (т.е. 30% от  $Z_{\text{тс}}$ );

$k_{\text{д}}$  – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5 (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: 15-20 % от  $Z_{\text{тс}}$ );

$k_{\text{р}}$  – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Расчёт основной заработной платы приведён в Таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	$Z_{мс}$ , руб.	$k_{пр}$	$k_d$	$k_p$	$Z_m$ , руб.	$Z_{дн}$ , руб.	$T_p$ , раб. дн.	$Z_{осн}$ , руб.
Руководитель	33664	0,3	0,2	1,3	65644,8	2709,15	17	46055,55
Инженер	17000	0,3	0,2	1,3	33150	1368,10	136	186061,60
<b>Итого</b>								232117,15

#### 4.3.4 Дополнительная заработная плата

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают величину предусмотренных Трудовым кодексом РФ доплат за отклонение от нормальных условий труда, а также выплат, связанных с обеспечением гарантий и компенсаций (при исполнении государственных и общественных обязанностей, при совмещении работы с обучением, при предоставлении ежегодного оплачиваемого отпуска и т.д.).

Расчет дополнительной заработной платы ведется по следующей формуле:

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн} \quad (10)$$

где  $k_{доп}$  – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимается равным 0,12). Дополнительная заработная плата представлена в Таблице 4.9.

#### 4.3.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

$$Z_{внеб} = k_{внеб} \cdot (Z_{осн} + Z_{доп}), \quad (11)$$

где  $k_{внеб}$  – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

Общая ставка взносов составляет в 2020 году – 30% (ст. 425, 426 НК РФ):

- 22 % – на пенсионное страхование;
- 5,1 % – на медицинское страхование;
- 30 % – на социальное страхование.

Отчисления во внебюджетные фонды представлены в Таблице 4.10.

Таблица 4.9 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.	$З_{внеб}$ , руб.
Руководитель	46055,55	5526,67	15474,67
Инженер	186061,60	22327,39	62516,70
<b>Итого</b>		27854,06	77991,37

#### 4.3.6 Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование материалов исследования, оплата услуг связи, электроэнергии, почтовые и телеграфные расходы, размножение материалов и т.д. Их величина определяется по следующей формуле:

$$З_{накл} = (\text{сумма статей } 1 \div 6) \cdot k_{нр}, \quad (12)$$

где  $k_{нр}$  – коэффициент, учитывающий накладные расходы, 16%.

Накладные расходы представлены в Таблице 4.10.

#### 4.3.7 Формирование бюджета затрат НИР

Определение бюджета затрат выполнения НИР приведено в Таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Расчет бюджета затрат НИР

Наименование статьи	Сумма, руб.
1. Материальные затраты НТИ	8 290,00
2. Затраты на специальное оборудование для научных работ	1333,02
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	232117,15
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	27854,06
5. Отчисления во внебюджетные фонды	77991,37
6. Накладные расходы	65086,93
7. Бюджет затрат НТИ	471880,23

#### 4.4. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности НИР. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получают в ходе оценки бюджета затрат трех (или более) вариантов исполнения научного исследования. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (13)$$

где  $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$  – интегральный финансовый показатель разработки;

$\Phi_{pi}$  – стоимость  $i$ -го варианта исполнения;

$\Phi_{\text{max}}$  – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки (Таблица 12) отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i, \quad (14)$$

где  $I_{pi}$  – интегральный показатель ресурсоэффективности для  $i$ -го варианта исполнения разработки;

$a_i$  – весовой коэффициент  $i$ -го варианта исполнения разработки;

$b_i^a$ ,  $b_i^p$  – бальная оценка  $i$ -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

$n$  – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности приведен в Таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности

Критерии	Весовой коэффициент параметра	Исп.1	Исп.2	Исп.3
1. Доступность программного обеспечения	0,18	4	4	3
2. Ресурсоемкость	0,16	4	5	4
3. Продолжительность расчетов	0,16	3	4	4
4. Точность результата	0,20	4	1	4
5. Расширенные возможности	0,18	4	5	4
6. Совместимость	0,12	5	3	4
ИТОГО	1	3,96	3,62	3,82

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки ( $I_{исп.i}$ ) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{исп.1} = \frac{I_{p-исп1}}{I_{финр.1}}, \quad (15)$$

Сравнение интегрального показателя эффективности вариантов исполнения разработки позволит определить сравнительную эффективность проекта (Таблица 11) и выбрать наиболее целесообразный вариант из предложенных. Сравнительная эффективность проекта ( $\mathcal{E}_{cp}$ ):

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{исп.1}}{I_{исп.2}} \quad (16)$$

Таблица 4.12 – Сравнительная эффективность НИР

Показатели	Исп.1	Исп.2	Исп.3
Интегральный финансовый показатель разработки	0,915	0,897	1
Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	3,96	3,62	3,82
Интегральный показатель эффективности	4,33	4,04	3,82
Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,00	0,93	0,88

Таким образом, сравнение значений интегральных показателей эффективности показывает, что использование ПО «GAUSSIAN» является более эффективным с позиции финансовой и ресурсной эффективности по сравнению с аналогами.

Выводы по разделу:

1. В результате проведенного анализа конкурентных технических решений оказалось, использование ПО «Gaussian» является конкурентноспособным методом квантово-химических расчетов и не уступает конкурентам по таким параметрам, как доступность ПО и ресурсоемкость, продолжительность расчетов, точность результата и стоимость процесса.

2. При проведении планирования был разработан план-график выполнения этапов работ для руководителя и инженера, позволяющий оценить и спланировать рабочее время исполнителей. Были определены: общее количество календарных дней для выполнения работы – 138 дней, общее количество календарных дней, в течение которых работал инженер – 136 и общее количество календарных дней, в течение которых работал руководитель - 17;

3. Составлен бюджет проектирования, позволяющий оценить затраты на выполнение НИР, которые составляют 471880,23 руб;

4. По факту оценки эффективности НИР, можно сделать выводы:

Значение интегрального финансового показателя НИР составляет 0,915, что является показателем того, что НИР является финансово выгодным, по сравнению с конкурентами;

Значение интегрального показателя ресурсоэффективности НИР составляет 3,96, по сравнению с 3,62 и 3,82;

Значение интегрального показателя эффективности НИР составляет 4,33, по сравнению с 4,04 и 3,82, что означает, что техническое решение, рассматриваемое в НИР, является наиболее эффективным вариантом исполнения.